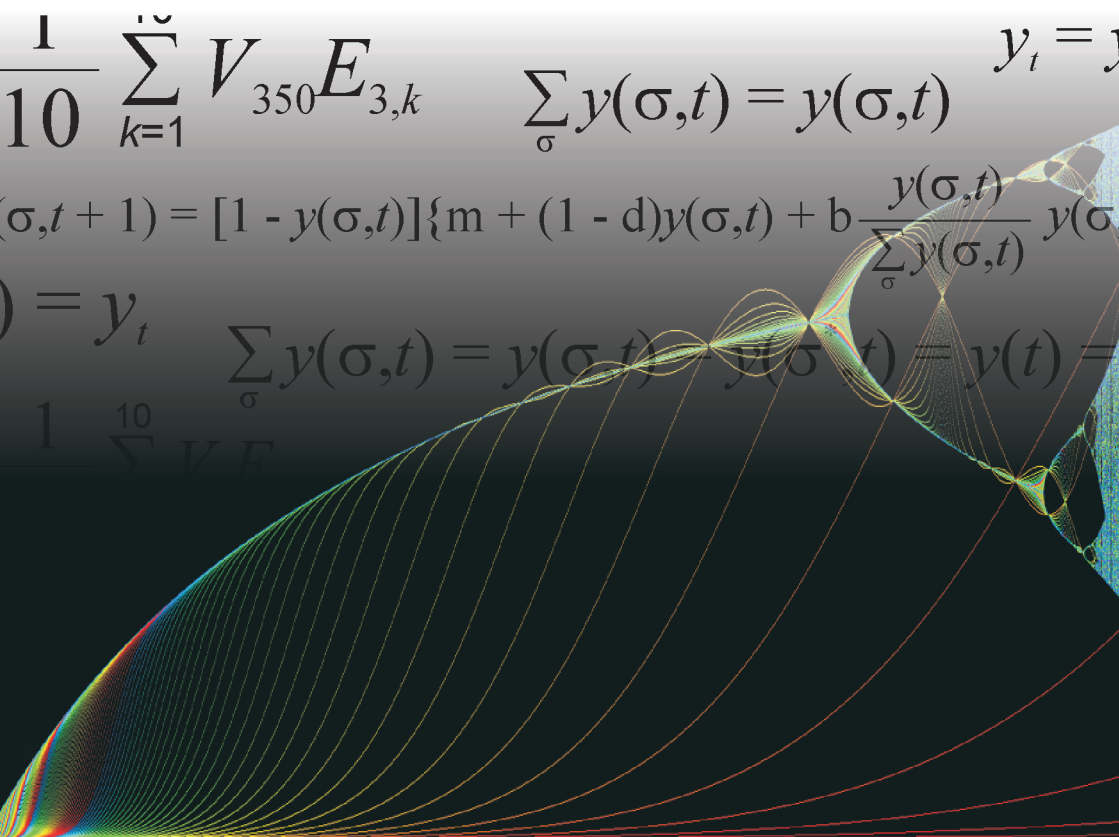


Uma aplicação da abordagem de Verhulst para investigar a influência da mutação antigênica na durabilidade da memória imune



*Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Embrapa Informática Agropecuária
Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento*

Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento 27

Uma aplicação da abordagem de Verhulst para investigar a influência da mutação antigênica na durabilidade da memória imune

Alexandre de Castro

Embrapa Informática Agropecuária
Campinas, SP
2010

Embrapa Informática Agropecuária

Av. André Tosello, 209 - Barão Geraldo
Caixa Postal 6041 - 13083-886 - Campinas, SP
Fone: (19) 3211-5700 - Fax: (19) 3211-5754
www.cnptia.embrapa.br
sac@cnptia.embrapa.br

Comitê de Publicações

Presidente: *Silvia Maria Fonseca Silveira Massruhá*

Membros: *Poliana Fernanda Giachetto, Roberto Hiroshi Higa, Stanley Robson de Medeiros Oliveira, Maria Goretti Gurgel Praxedes, Adriana Farah Gonzalez, Neide Makiko Furukawa*

Membros suplentes: *Alexandre de Castro, Fernando Attique Máximo, Paula Regina Kuser Falcão*

Supervisor editorial: *Neide Makiko Furukawa*

Revisor de texto: *Adriana Farah Gonzalez*

Normalização bibliográfica: *Maria Goretti Gurgel Praxedes*

Editoração eletrônica: *Neide Makiko Furukawa*

Fotos da capa: *Disponível em <www.sxc.hu>*

Secretária: *Carla Cristiane Osawa*

1ª edição on-line 2010

Todos os direitos reservados.

A reprodução não autorizada desta publicação, no todo ou em parte, constitui violação dos direitos autorais (Lei no 9.610).

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) Embrapa Informática Agropecuária

Castro, Alexandre de.

Uma aplicação da abordagem de Verhulst para investigar a influência da mutação antigênica na durabilidade da memória imune. / Alexandre de Castro. - Campinas : Embrapa Informática Agropecuária, 2010.

52 p. : il. -- (Boletim de pesquisa e desenvolvimento / Embrapa Informática Agropecuária , ISSN 1677-9266; 27).

1. Memória imunológica. 2. Mutação antigênica. 3. Homeostase.
4. Matemática computacional. 5. Simulação. I. Título. II. Série.

004.0151 CDD (21. ed.)

Sumário

Resumo	5
Abstract	6
Introdução	7
Objetivo geral	9
Objetivos específicos	10
Material e métodos	10
O modelo de Verhulst.....	10
O modelo proposto.....	13
Dinâmica de simulação	19
Dinâmica da influência da mutação viral sobre a memória imunológica	19
Parâmetros do modelo	21
Resultados	26
Discussão	30
Conclusão	33
Referências	33
Literatura recomendada	37
Anexos	39
Anexo A	39
Anexo B.....	45

Uma aplicação da abordagem de Verhulst para investigar a influência da mutação antigênica na durabilidade da memória imune

Alexandre de Castro

Resumo

Modelos matemáticos têm sido utilizados para responder a várias questões imunológicas complexas como o processo de memória imunológica e a duração de vacinas, onde os mecanismos de regulação ainda não são suficientemente conhecidos. Neste artigo é apresentada uma abordagem *in silico* para simular o processo de mutação antigênica e suas implicações sobre a memória imunológica. O resultados sugerem que a durabilidade da memória imunológica é afetada pelo processo de mutação antigênica.

Termos para indexação: memória imunológica, mutação antigênica, homeostase

¹ Doutor em Ciências, Pesquisador da Embrapa Informática Agropecuária, acastro@cnptia.embrapa.br

An application of the Verhulst-like approach for investigating the influence of antigenic mutation on the duration of immune memory

Abstract

Mathematical modeling has been used to answer several complex immunological questions as the immune memory process and the duration of vaccines, processes on which the regulation mechanisms are still not sufficiently known. In this paper is presented an in silico approach to simulate the process of antigenic mutation and its implications on the immune memory. The results suggest that the durability of the immune memory is affected by the process of antigenic mutation.

Index terms: immunological memory, antigenic mutation, homeostasis

Introdução

Há mais de 20 anos, Farmer et al. (1986) publicaram um memorável trabalho onde apresentaram um modelo dinâmico para estudar a teoria das cadeias idiotípicas (CELADA; SEIDEN, 1992; FARMER et al., 1986; HOFMEYR, 2000; JERNE, 1974; KLEIN, 1990; LEDERBERG, 1988; MITRA-KAUSHIK et al. 2001; NAYAK, et al., 2001; PERELSON; WEISBUCH, 1997; PERELSON et al., 1978; 2001; ROITT et al., 1998). Nele, todas as moléculas e sítios ligantes das células são modelados por *bit-strings* binários de comprimento ℓ . As moléculas do anticorpo reconhecem um antígeno sempre que houver complementaridade entre os *bit-strings*. A coincidência entre antígenos e receptores dos linfócitos (reações do tipo chave-fechadura) é determinada considerando-se o número de bits complementares (CASTRO, 2006; PERELSON et al., 1978). Por exemplo, se um linfócito *B* é representado por um *string* binário 00010101 ($\ell = 8$) e uma espécie de vírus é representada pelo *string* 11101010, a resposta imune é ativada (ver Figura 1). A coincidência entre *bit-string* não precisa necessariamente ser perfeita, isto é, são permitidas algumas posições de bits em que duas *strings* diferem entre si. Estas diferenças entre *strings* representam o grau de afinidade entre os entes do sistema imunológico e determinam a qualidade da resposta.

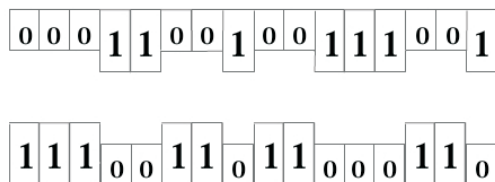


Figura 1. Representação do sítio ligante de células e moléculas por *bit-strings*.

Fonte: Castro (2006).

Em um outro trabalho, Lagreca et al. 2001 também propuseram um modelo dinâmico baseado no reconhecimento de formas ou padrões através de *bit-strings*, mas utilizando a solução iterativa de mapas acoplados, possibilitando o tratamento de sistemas de altas dimensões. Neste trabalho, os autores mostraram que o modelo é capaz de armazenar as informações de antígenos forasteiros aos quais o sistema imunológico foi previamente exposto.

No modelo idealizado por Lagreca et al. (2001) as populações de células B e populações de anticorpos são tratadas como clones, por possuírem

receptores comuns descritos por *bit-strings*. Como um *bit-string* pode ser considerado a representação binária de um inteiro, o modelo indexa cada clone a um inteiro σ , e a evolução temporal das populações é descrita pela concentração $N(\sigma, t)$. O modelo também considera um termo de origem, simulando o papel realizado pela medula óssea, onde novos *bit-strings* são apresentados. A morte ou depleção de clones ocorre de duas maneiras: devido ao envelhecimento natural que conduz à morte programada da célula (apoptose), descrita no modelo por um parâmetro d , ou devido a mecanismos de supressão descritos, de um modo geral, pelo fator de Verhulst (AUSLOOS; DIRICKX, 2006). Esse fator é amplamente utilizado nas simulações de sistemas biológicos, pois limita a máxima população que um determinado ambiente pode suportar (AUSLOOS; DIRICKX, 2006). O modelo de Lagreca et al. (2001) considera essa máxima população (N_{max}) igual para todos os clones, sendo normalizadas por meio de $y(\sigma, t) = N(\sigma, t)/N_{max}$.

Dessa forma, considerando uma evolução temporal discreta, o seguinte sistema de mapas acoplados proposto por Lagreca et al. (2001) simula parte do comportamento do sistema imunológico:

$$y(\sigma, t+1) = (1 - y(\sigma, t)) \quad (1)$$

$$\left\{ m + (1-d) y(\sigma, t) + b \frac{y(\sigma, t)}{y_{tot}(t)} [(1 - a_h)[y(\bar{\sigma}, t) + y_F(\bar{\sigma}, t)] + a_h \sum_{i=1}^B [y(\bar{\sigma}_i, t) + y_F(\bar{\sigma}_i, t)] \right\} \quad (1.1)$$

onde $1 - y(\sigma, t)$ (é o fator de Verhulst, $y_F(\sigma, t)$ descreve a população de antígenos, caracterizada por um *bit-string* σ que, neste caso, representa diferentes determinantes antigênicos; $\bar{\sigma}$ representa a forma complementar perfeita de σ , e $\bar{\sigma}_i$ são os vizinhos mais próximos de $\bar{\sigma}$ em um hipercubo B -dimensional. O termo m representa as populações de células produzidas pela medula óssea e o termo $(1-d)$ é a percentagem de populações de linfócitos que sobrevivem devido à morte natural (apoptose), enquanto os termos seguintes descrevem a proliferação clonal $y(\sigma, t)$ devido à interação com outros clones ou antígenos.

O parâmetro b é uma constante de proliferação clonal, tipicamente relacionado ao número médio de novas células produzidas por cada célula pré-existente, e $y_{tot}(t)$ é a população total, dada por:

$$y_{tot}(t) = \sum [y(\sigma, t) + y_F(\sigma, t)] \quad (2)$$

O parâmetro é a conectividade entre um determinado *bit-string* e os vizinhos de sua imagem especular. Quando $a_h = 0,0$ somente a coincidência perfeita entre formas complementares é permitida. Quando $a_h = 0,5$, um *bit-string* pode reconhecer tanto sua imagem especular como os primeiros vizinhos desta.

A evolução temporal do antígeno é determinada por:

$$y_F(\sigma, t+1) = y_F(\sigma, t) - k \frac{y_F(\sigma, t)}{y_{tot}(t)} \left\{ (1 - a_h)y(\bar{\sigma}, t) + a_h \sum_{i=1}^B y(\bar{\sigma}_i, t) \right\} \quad (3)$$

onde k é o parâmetro de remoção do antígeno devido à interação com populações clonais.

Atualmente, sabe-se que as populações de anticorpos solúveis constituem um dos principais mecanismos de regulação da resposta imunológica mediada por células B (HEYMAN, 2003; HJELM et al., 2006; NIMMERJAHN; RAVETCH, 2010). Apesar do pioneirismo do trabalho de Lagreca et al. (2001) na utilização de mapas acoplados para estudar o comportamento do sistema imunológico, o modelo não considera as populações de anticorpos solúveis (FARMER et al., 1986; HOFMEYR, 2000; KLEIN, 1990; LEDERBERG, 1988; PERELSON; WEISBUCH, 1997; ROITT et al., 1998) o que torna o modelo incompleto quanto à regulação da resposta imunológica pelos mecanismos adaptativos. Com efeito, este fato abre a perspectiva de estender o modelo de Lagreca et al. (2001), levando em consideração as populações de anticorpos solúveis. Assim, baseado nesse pressuposto, estabelecemos os objetivos deste trabalho.

Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi estudar parte do repertório imunológico adaptativo através da inclusão de uma nova variável no modelo de *bit-strings*, previamente proposto por Lagreca et. al. (2001), a fim de representar as

populações de anticorpos solúveis. Esta extensão, aparentemente simples, oferece a possibilidade de estudar questões importantes em imunologia teórica, como a variabilidade e a influência das dosagens patogênicas na regulação da resposta imunológica. É importante frisar que o conjunto de resultados buscados com este trabalho, estabelecidos a partir de objetivos mais específicos, será limitado a um número restrito de experimentos computacionais, sempre no sentido de testar hipóteses para um espectro limitado de parâmetros possíveis e, portanto, propositadamente incompleto.

Objetivos específicos

- 1) Verificar o comportamento das células B de memória quando incluídas as populações de anticorpos na regulação da resposta imunológica;
- 2) Estudar a influência da persistência antigênica e da mutação viral sobre a durabilidade da memória imunológica.

Material e métodos

Nesta seção, é feita uma breve introdução do modelo de Verhulst e apresentada uma extensão do modelo de Lagreca et al. (2001). Na extensão foi incluída a variável anticorpos, a fim de contemplar o mecanismo estrutural de regulação mediado pelas populações de imunoglobulinas, que não foi consideradas no modelo simplificado proposto por Lagreca et al. (2001).

O modelo de Verhulst

Desde o início do século XX, estudos sobre dinâmica populacional vem sendo desenvolvidos, para identificar possíveis comportamentos não lineares. Uma das primeiras tentativas de prever o comportamento de populações biológicas foi realizada por Pierre François Verhulst (1804-1849), matemático belga, que propôs um modelo não-linear onde a mortalidade seria proporcional ao quadrado do número de indivíduos. Este modelo pode ser

expresso pela equação diferencial (AUBIN; DALMEDICO, 2002; ERNEUX, 2009; FERRARI et al., 2006; MAY, 1976; MOREIRA, 1992):

$$\frac{dN}{dt} = AN - BN^2$$

onde N é o número de indivíduos, A e B são constantes relacionadas à taxa de crescimento e à limitação do crescimento populacional, respectivamente.

O modelo de Verhulst foi retomado por May (1976) para estudar a dinâmica populacional de insetos, substituindo a forma diferencial original pelo que denominou *mapa*. Nessa abordagem, cada valor é obtido a partir do valor anterior:

$$\begin{aligned} N_1 &= AN_0 - BN_0^2 \\ N_2 &= AN_1 - BN_1^2 \\ &\vdots \\ &\vdots \\ &\vdots \\ N_{n+1} &= AN_n - BN_n^2 \end{aligned}$$

No limite de saturação, $AN_{máx} - BN_{máx}^2 = 0$, logo $N_{máx} = 0$ ou $N_{máx} = A/B$.

Fazendo:

$$\frac{N_{n+1}}{N_{máx}} + A \frac{N_n}{N_{máx}} + B \frac{N_n^2}{N_{máx}} \frac{N_{máx}}{N_{máx}}$$

e substituindo

$$x_n = \frac{N_n}{N_{máx}}$$

resulta em:

$$x_{n+1} = Ax_n - Bx_n^2 \cdot A/B.$$

Definindo o parâmetro A (taxa de nascimentos) = r (parâmetro de controle), obtém-se:

$$x_{n+1} = rx_n(1 - x_n), x_n \in [0, 1] \quad (4)$$

Na equação (4), conhecida como *mapa logístico*, os valores de $x \in [0, 1]$ e r são adimensionais e representam, respectivamente, as frações da população em função de cada iteração n , e r é uma constante que representa o crescimento da população a cada nova iteração. O termo $(1 - x_n)$ é conhecido por Fator de Verhulst (BAGNOLI; BEZZI, 1998; DUDEK, 2007; LAGRECA et al., 2001).

O diagrama de bifurcação do mapa logístico é construído pela resolução iterativa da equação logística a partir de um valor arbitrário inicial x_0 , e escolhendo valores sequenciais para o parâmetro r , $r \in [r_{\min}, r_{\max}]$. O diagrama de bifurcação da equação logística é mostrado na Figura 2.

Como pode ser observado na Figura 2, o atrator é do tipo ponto fixo até a primeira bifurcação. A cada bifurcação ocorre uma duplicação de período

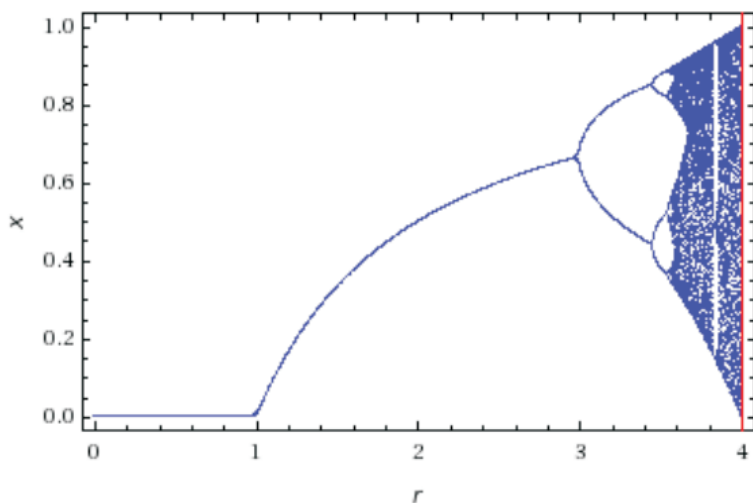


Figura 2. Diagrama de bifurcação do *mapa logístico* em função do parâmetro r para o intervalo compreendido entre 0 a 4.

Fonte: Gould e Tobochnik (1996).

até o sistema entrar no regime caótico. Ainda para ilustrar a dinâmica desse modelo simples, vale destacar que para r entre 0 e 1, a população morre independentemente da população inicial. Com r entre 1 e 3, a população tende a um atrator do tipo ponto fixo. Para r além de 3,54, a população oscila entre 8 valores, 16, 32, etc. Em, aproximadamente, $r = 3,57$ ocorre o fim da cascata de duplicação de período e inicia-se o caos. A partir deste valor, pequenas variações na população inicial produzem resultados dramaticamente diferentes ao longo do tempo, uma característica primordial do caos. Além de $r = 4$, as populações estão fora do intervalo $[0, 1]$.

É possível demonstrar que o modelo de Lagreca et al. (2001) para as populações clonais reduz-se à equação 4 quando não há exposição do sistema ao antígeno. Nesta condição, o termo aditivo para a medula óssea na equação 1 é pequeno se comparado ao parâmetro de proliferação clonal (LAER et al., 2008; WALKER et al., 1998). Uma demonstração detalhada desta assertiva será apresentada no Item 3 da sub-seção 4.4.

O modelo proposto

Na extensão discutida neste trabalho, assim como no modelo prévio de Lagreca et al. (2001), os receptores moleculares das células B são representados por *bit-strings* com diversidade de 2^B , onde B é o número de bits no *string*. Os componentes individuais do sistema imunológico representados no modelo estendido são células B , anticorpos e antígenos, situados nos vértices de hipercubos de dimensão B . As células B (clones) são caracterizadas por seu receptor de superfície e modeladas por um *string* binário. O epitopo (FARMER et al., 1986; JERNE, 1974; MITRA-KAUSHIK et al., 2001; Nayak et al., 2001; PERELSON et al., 1978), porções de um antígeno que podem ser ligados pelos receptores das células B (BCR), também são representados por *bit-strings*. Os anticorpos possuem receptores (paratopos) (FARMER et al., 1986; JERNE, 1974; MITRA-KAUSHIK et al., 2001; NAYAK et al., 2001; PERELSON et al., 1978) que são representados pelo mesmo *bit-string* que modela o BCR da célula B que os produziram.

Assim, as novas equações dinâmicas que descrevem o comportamento dos entes imunológicos adaptativos, considerando a inclusão de anticorpos são:

$$y(\sigma, t+1) = (1 - y(\sigma, t)) = \left\{ m + (1-d) y(\sigma, t) + b \frac{y(\sigma, t)}{y_{tot}(t)} \zeta_{ah}(\sigma, t) \right\} \quad (5)$$

para populações clonais, com as formas complementares incluídas no termo $\zeta_{ah}(\bar{\sigma}, t)$,

$$\zeta_{ah}(\bar{\sigma}, t) = (1 - a_h)(y(\bar{\sigma}, t) + y_F(\bar{\sigma}, t) + y_A(\bar{\sigma}, t)) + a_h \sum_{i=1}^B (y(\bar{\sigma}_i, t) + y_F(\bar{\sigma}_i, t) + y_A(\bar{\sigma}_i, t))$$

As populações clonais podem variar desde o valor produzido pela medula óssea (m) até seu valor máximo (a unidade), já que o fator de Verhulst limita seu crescimento (BAGNOLI.; BEZZI, 1998; DUDEK, 2007; LAGRECA et al., 2001).

No modelo apresentado nesta seção, o termo $y_{TOT}(t)$ é a soma dos componentes pertencentes ao subconjunto adaptativo do sistema imunológico, como mostrado na introdução deste trabalho. Estes elementos, acrescidos das populações de anticorpos, são expressados como concentrações adimensionais de *bit-strings*.

Logo, a soma de todos os componentes adaptativos considerados no modelo apresentado neste trabalho é dada por:

$$y_{tot}(t) = \sum_{\sigma} [y(\sigma, t) + y_F(\sigma, t) + y_A(\sigma, t)] \quad (6)$$

A evolução temporal dos antígenos, a partir de uma dose antigênica inicial $Ag_{inicial}$, é determinada por:

$$y_F(\sigma, t+1) = y_F(\sigma, t) - k \frac{y_F(\sigma, t)}{y_{tot}(t)} \left\{ (1 - a_h)[y(\bar{\sigma}, t) + y_A(\bar{\sigma}, t)] + a_h \sum_{i=1}^B [y(\bar{\sigma}_i, t) + y_A(\bar{\sigma}_i, t)] \right\} \quad (7)$$

A população de anticorpos é descrita por um grupo de 2^B variáveis, também definidas num hipercubo *B-dimensional* e interagindo com as populações de antígenos:

$$y_A(\sigma, t+1) = y_A(\sigma, t) + b_A \frac{y(\sigma, t)}{y_{tot}(t)} \left\{ (1 - a_h) y_F(\bar{\sigma}, t) + a_h \sum_{i=1}^B y_F(\bar{\sigma}_i, t) \right\} - k \frac{y_A(\sigma, t)}{y_{tot}(t)} \zeta_{ah}(\bar{\sigma}, t) \quad (8)$$

onde a contribuição das formas complementares $\zeta_{ah}(\bar{\sigma}, t)$ é novamente incluída no último termo, b_A é o parâmetro de proliferação de anticorpos e k é o parâmetro de remoção de anticorpos e antígenos.

Na construção da equação 8, incluída no modelo proposto neste trabalho, foram consideradas as interações adaptativas reportadas na literatura, ou seja, a proliferação de anticorpos ocorre por meio do reconhecimento (FARMER et al., 1986; JERNE, 1974; MITRA-KAUSHIK et al., 2001; NAYAK et al., 2001; PERELSON et al., 1978). Já a regulação da população de anticorpos é produzida pelo encontro entre $y_A(\sigma, t) \Leftrightarrow y(\bar{\sigma}, t)$ (FARMER et al., 1986; JERNE, 1974; MITRA-KAUSHIK et al., 2001; NAYAK et al., 2001; PERELSON et al., 1978), $y_A(\sigma, t) \Leftrightarrow Y_F(\bar{\sigma}, t)$ (FARMER et al., 1986; JERNE, 1974; MITRA-KAUSHIK et al., 2001; NAYAK et al., 2001; PERELSON et al., 1978), $y_A(\sigma, t) \Leftrightarrow y(\bar{\sigma}, t)$ (FARMER et al., 1986; JERNE, 1974; MITRA-KAUSHIK et al., 2001; NAYAK et al., 2001; PERELSON et al., 1978) e $y_A(\sigma, t) \Leftrightarrow y_A(\bar{\sigma}, t)$ (HEYMAN, 2000; NAYAK et al., 2001). Em todos os casos, considerou-se a conectividade entre os primeiros vizinhos.

Os fatores $\frac{y_F(\sigma, t)}{y_{TOT}(t)}$ e $\frac{y_A(\sigma, t)}{y_{TOT}(t)}$ também auxiliam na regulação das populações de antígenos e de anticorpos, enquanto o termo $\frac{y(\sigma, t)}{y_{TOT}(t)}$ é o corres-

pondente fator de regulação clonal para a formação da memória imunológica.

O papel desempenhado pelo fator de regulação clonal, além de auxiliar na regulação da resposta de células B, é fundamental para regular a capacidade de memorização e a homeostase clonal (MONVEL; MARTIN, 1995; RUSTOM et al., 1998; VANI et al. 2008). A importância do fator de regulação clonal sobre a evolução da memória imunológica é mostrada na Figura 3 em três situações distintas:

- quando são incluídas populações de anticorpos no modelo (correspondendo ao modelo proposto neste trabalho);
- quando não são incluídas populações de anticorpos no modelo (correspondendo ao modelo) de Lagreca et al. (2001);

- quando a expansão da memória não é limitada pelo fator de regulação clonal (correspondendo aos resultados) obtidos por Etchegoin (2005).

A Figura 3 mostra que quando o fator de regulação clonal é suprimido da modelagem, a capacidade aumenta indefinidamente, indicando que o fator de regulação clonal é fundamental para que o sistema imune atinja a homeostase clonal.

No modelo proposto, cada *bit-string* é associado a um inteiro situado no intervalo $0 \leq M \leq 2^B - 1$, representando cada uma das populações clonais, antigênicas ou de anticorpos localizadas nos vértices dos hipercubos de dimensão B . Os vizinhos i para um determinado σ ou $\bar{\sigma}$ são expressados pela função Booleana $\sigma_i = (2^i - 1 \text{ XOR } \sigma)$ ou $\sigma_i = (2^i - 1 \text{ XOR } \bar{\sigma})$, respectivamente. A forma complementar de σ é obtida por $\bar{\sigma} = M - \sigma$ (LAGRECA et al., 2001).

Na Figura 4, é apresentado um exemplo de como as populações de células B, de anticorpos ou de antígenos são localizadas em espaços tridimensionais.

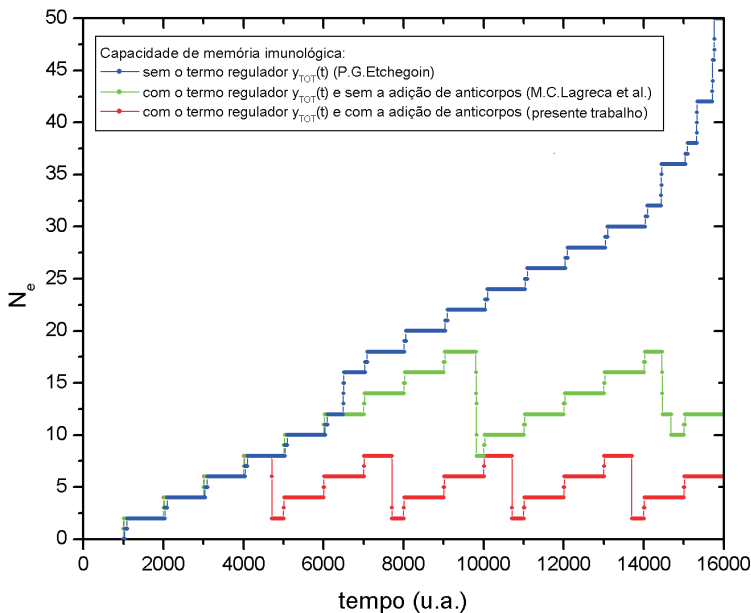


Figura 3. Capacidade da memória imune em 3 situações distintas.

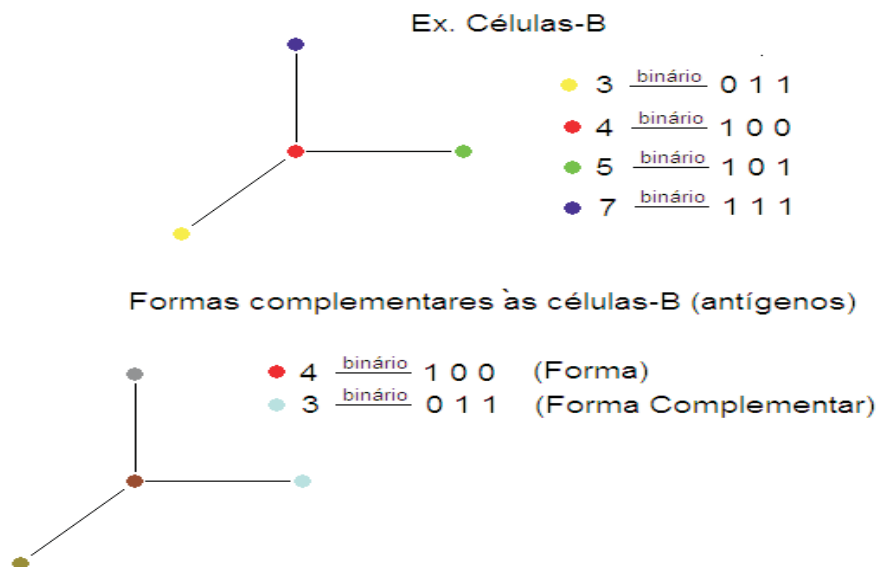


Figura 4. Disposição espacial para a população de células B identificada pelo inteiro 4. Antígenos e anticorpos também são dispostos espacialmente da mesma maneira em diferentes cubos.

Para a configuração cúbica mostrada na Figura 4, é descrita a seguir a obtenção dos primeiros vizinhos e das formas complementares de uma população de células B identificada pelo inteiro $\sigma = 4$:

- Para a disposição cúbica ($B=3$) existe um repertório com $2^B = 8$ números inteiros dispostos nos vértices do cubo. Estes números inteiros representam as 8 diferentes populações de células B.
- Cada número inteiro M deve estar contido no intervalo $0 \leq M \leq 2^B - 1$, assim, identificando cada vértice do cubo (BOER et al., 2001).
- Com esta condição, o menor valor de M é igual a 0 e o maior igual a 7, logo, o espaço de formas é igual a $S = \{0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7\}$
- Para representar as reações do tipo chave-fechadura descritas na introdução deste trabalho, em uma configuração cúbica, cada população celular deve ser representada por 8 *strings* de 3 *bits*.
- Conversão dos números inteiros do espaço de formas para a base binária:

$$\sigma = 4 = \sum_{i=2}^0 2^i a_i = 2^2 a_2 + 2^1 a_1 + 2^0 a_0 = 4$$

$$\text{se } a_2 = 1$$

$$a_1 = 0$$

$$a_0 = 0,$$

então, 4 na base decimal corresponde a (1 0 0) na base binária.

- Para os outros 7 vértices do cubo:

$$\sigma = 0 = (0 \ 0 \ 0)$$

$$\sigma = 1 = (0 \ 0 \ 1)$$

$$\sigma = 2 = (0 \ 1 \ 0)$$

$$\sigma = 3 = (0 \ 1 \ 1)$$

$$\sigma = 4 = (1 \ 0 \ 0)$$

⋮

$$\sigma = 7 = (1 \ 1 \ 1)$$

- A fim de que uma reação tipo chave-fechadura ocorra, é necessário que exista outra forma complementar $\bar{\sigma}$ à forma $\sigma=4$.

$$\bar{\sigma} = M - \sigma \text{ (BOER et al., 2001; LAGRECA et al., 2001).}$$

$$M = 2^B - 1 = 7$$

Para $\sigma = 4 \rightarrow \bar{\sigma} = M - \sigma = 7 - 4 = 3$ ou (0 1 1) na base binária. Esta forma complementar, em princípio, é uma população antigênica. Entretanto, pela Teoria da Rede Imunológica, as células B também reconhecem anticorpos e outros linfócitos complementares (FARMER et al., 1986; HEYMAN, 2000; JERNE, 1974; MITRA-KAUSHIK et al., 2001; NAYAK et al., 2001; PERELSON et al., 1978).

- Busca dos primeiros vizinhos da forma complementar $\bar{\sigma} = 3$:

Construção $\sigma_i = (2^i - 1 \text{ XOR } \sigma)$: (BOER et al., 2001; LAGRECA et al., 2001).

Para $B = 3, i = 1, 2, 3$

$$\sigma_1 = (2^1 - 1 \text{ XOR } 3) = 2 \ (0 \ 1 \ 0)$$

$$\sigma_2 = (2^2 - 1 \text{ XOR } 3) = 0 \ (0 \ 0 \ 0)$$

$$\sigma_3 = (2^3 - 1 \text{ XOR } 3) = 4 \ (1 \ 0 \ 0)$$

Neste exemplo, uma população de células B identificada por $\sigma = 4$ ou (1 0 0) reconheceria uma população antigênica perfeitamente complementar, identificada por $\bar{\sigma} = 3$ ou (0 1 1). As populações antigênicas identificadas como primeiros vizinhos a $\bar{\sigma} = 3$ são 0, 2 e 4 e também podem ser reconhecidas pela população de células B $\sigma = 4$, dependendo do valor do parâmetro de conectividade a_h , incluído no modelo proposto no presente trabalho. Para melhor visualização, foi utilizada uma configuração espa-

cial tridimensional. Construções semelhantes a esta são realizadas para espaços *B-dimensionais*. Assim, as equações iterativas (5) a (8) formam um conjunto de mapas que descrevem as principais interações do sistema imunológico entre entes por meio de conexões do tipo chave-fechadura, ou seja, entidades do sistema imunológico adaptativo às quais especificamente se reconhecem. Este conjunto de equações é resolvido iterativamente, considerando-se diferentes condições iniciais.

Dinâmica de simulação

Nesta seção é apresentada a dinâmica de simulação utilizada para reproduzir experimentos *in silico* e avaliar o comportamento do modelo proposto.

Para simular o comportamento do sistema imunológico por meio do modelo matemático proposto neste trabalho, foram desenvolvidos códigos computacionais na linguagem de programação FORTRAN (*IBM Mathematical FORMula TRANslation System*), apresentados no Anexo A. Os códigos foram compilados com GFORTRAN (*GNU FORTRAN Compiler*) sob a plataforma Linux. Uma máquina com velocidade de processamento de 2GHz e memória RAM de 4GB foi utilizada nas simulações. A linguagem de programação FORTRAN foi utilizada nas simulações por apresentar grande facilidade de interação programador/máquina. Contudo, uma boa alternativa ao FORTRAN, o MATLAB (*MATrix LABoratory*), ou sua versão em software livre, o GNU Octave, também podem ser utilizadas por possibilitarem a apresentação de resultados na forma gráfica mesmo durante a execução do programa.

Dinâmica da influência da mutação viral sobre a memória imunológica

Para verificar a relação entre mutação viral (mutação antigênica) e o tempo de memória das populações de linfócitos, foram realizados 3 experimentos *in silico* com 30 amostras $E_{j,k} = E(j=1,\beta)(k=1,\gamma)$.

Em cada um dos experimentos $E_j = E(j=1,\beta)$ foram mantidos os mesmos parâmetros para representar indivíduos idênticos. As espécies virais foram

identificadas pela expressão $V_i E_{j,k} = V(i=1,\alpha) E(j=1,\beta)(k=1,\gamma)$, onde os índices i, j, k identificam a ordem de inoculação, o experimento e a amostra, respectivamente. O número α é a quantidade de inoculações em cada experimento, β é a quantidade de experimentos e γ é a quantidade de amostras em cada experimento.

A simulação de injeções virais foram realizadas a cada 1000 passos temporais, representando uma nova dose de vírus administrada. No primeiro experimento foram injetados nas amostras 110, no segundo 250 e no terceiro 350 populações virais diferentes. Para representar a mutação dentro de uma população de mesma espécie viral, foram utilizadas 10 sementes diferentes para o gerador de números pseudo-aleatórios. Para o primeiro experimento, associou-se uma semente para cada amostra, e o mesmo conjunto de sementes foi utilizado para os outros experimentos. Desta forma, para representar a mutação, considerou-se que antígenos inoculados na mesma posição pertencem a mesma espécie e sofreram mutação para cada amostra diferente. A diferença entre as amostras está na variação do *bit-string* dos antígenos inoculados, e a diferença entre experimentos está no número de passos temporais. O desenho dos experimentos e da identificação viral utilizados neste trabalho é mostrado na Figura 5.

Na construção mostrada na Figura 5, o vírus identificado por V1E12 é uma mutação do vírus V1E11 (pertencem a uma população de vírus de mesma

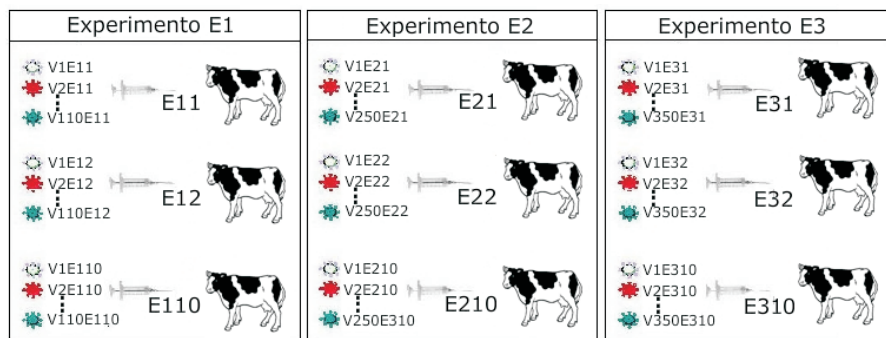


Figura 5. Em cada experimento são considerados diferentes tempos de vida para os indivíduos. O tempo de vida para E1, E2 e E3 são, respectivamente, 110000, 250000 e 350000.

espécie), e o vírus V2E11 é distinto do vírus V1E11 (pertencem a populações virais de espécies deferentes).

Parâmetros do modelo

A Tabela 1 apresenta a variação dos valores dos parâmetros como encontrado na literatura. Para todas as simulações realizadas neste trabalho foram utilizados valores dentro das variações indicadas. Mas, como já argumentado anteriormente, sem utilizar todo o espaço de parâmetros possíveis.

Tabela 1. Parâmetros utilizados pelo modelo proposto com o intervalo de variação encontrado na literatura.

Símbolo	Função	Valor utilizado no modelo	Informações colhidas de literatura
d	Apoptose	0,99	Boer et al. (2001): 0,95 Bueno e Pacheco-Silva (1999): 0,95 Lima e Carneiro-Sampaio(2007): $d > 0,95$
m	Termo de origem	10^{-7} se $p < 0,1$ 0,0 se $p \geq 0,1$	Lagreca et al. (2001): 0,0005 Laera et al.(2005): 0,01 Monvel et al. (1993):
b	Proliferação clonal	2,0	Boer et al. (2001): 2.5-3.0 Utzny e Burroughs (2001): 2,0 Laera et al. (2005): 1,2
k	Remoção de anticorpos e antígenos	0,1	Laera et al. (2005): 0,01-0,1

Na sequência, é apresentado um detalhamento de cada parâmetro, conforme utilizados nas simulações realizadas.

1) O parâmetro de apoptose clonal (d)

No modelo estendido apresentado neste trabalho, d representa a fração de células que são submetidas à morte natural (apoptose) ou morte programada, ou seja, $s+d=1$, onde $s=1-d$ é a fração de células que sobrevivem à morte natural.

Na literatura, a apoptose dos linfócitos tipicamente é assumida em percentagens não inferiores a 95% (BOER et al., 2001; LIMA; CARNEIRO-

SAMPAIO, 2007). Para as simulações desenvolvidas neste trabalho, o parâmetro de morte natural foi fixado em 0,99 (99%). Para representar o efeito de variação desse parâmetro, uma comparação do desempenho do modelo para duas apoptoses diferentes e para a primeira inoculação antigênica pode ser visualizada na Figura 6.

2) O termo de origem (m)

O termo de origem m simula o comportamento estocástico da medula óssea na produção de novos linfócitos (LAGRECA et al., 2001; Monvel et al., 1995).

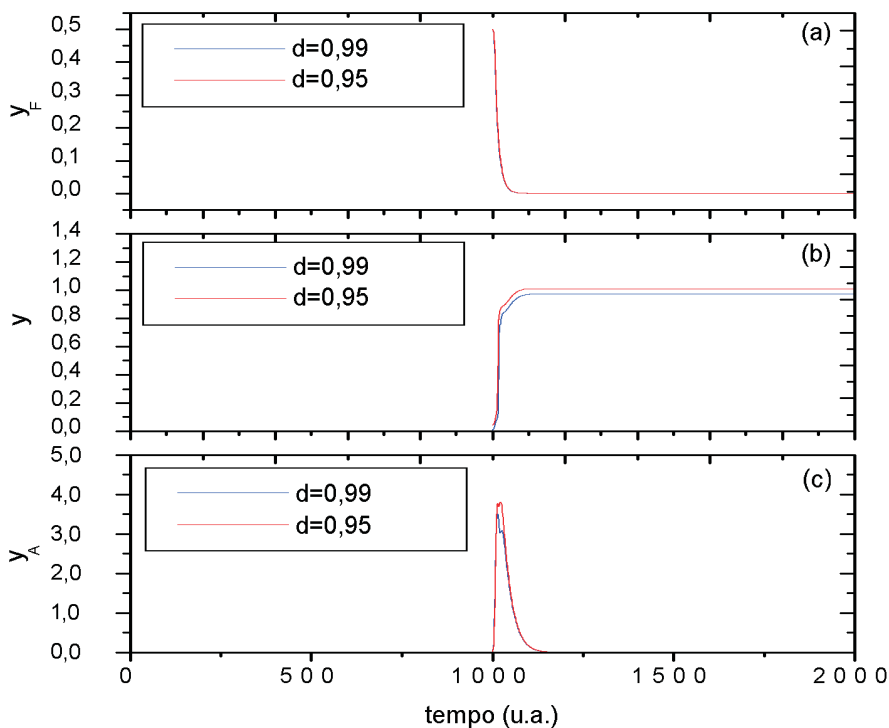


Figura 6. Evolução das populações de antígenos, linfócitos B e anticorpos para o parâmetro de morte natural igual a $d=0,99$ e $d=0,95$. O parâmetro $b_A=100$ e a dosagem antigênica inicial $Ag_{inicial}=0,5$. O estado virgem (*naïve*) do sistema corresponde ao intervalo de 0 a 1000.

No modelo descrito neste trabalho, se o gerador de números pseudoaleatórios retornar um valor menor ou igual a $p=0,1$, o termo de origem assume o valor $m=10^{-7}$, pois o m é experimentalmente pequeno se comparado com os níveis de linfócitos produzidos na resposta imune (MONVEL et al., 1995; LAER et al., 2008; WALKER et al., 1998). Se o gerador retornar valores maiores que $p=0,1$, o termo de origem assume o valor $m=0,0$. A fim de comparar resultados, este procedimento é restrito à geração do termo de medula sugerido no trabalho de Lagreca et al. 2001.

3) O parâmetro de proliferação clonal (b)

Trabalhos pioneiros e recentes encontrados na literatura sobre Imunologia Teórica apresentam diversos resultados sobre a dinâmica do sistema imune e a busca por atratores do tipo ponto fixo para, *in silico*, determinar a homeostase (equilíbrio) clonal nos estados virgem (sem inoculação antigênica) e excitados (quando um antígeno é reconhecido por alguma população clonal) (ETCHEGOIN, 2005; MONVEL et al., 1995; RUSTOM et al., 1998).

Para assegurar que na ausência de antígenos o sistema convirja para um atrator do tipo ponto fixo, e que a apresentação do antígeno produza o aumento da concentração apenas da população clonal específica que reconheceu esse antígeno, uma condição similar a $r<3$ (mostrada no diagrama de bifurcação do *mapa logístico* - Figura 2), precisa ser satisfeita, já que no estado virgem do sistema imunológico, o modelo estendido apresentado reduz-se a um mapa do tipo *logístico*.

A condição $y_F=y_A=0$ é satisfeita quando considerado o estado virgem do sistema imune, ou seja, sem a apresentação de antígenos não há produção de anticorpos. Também considerando que o sistema permita apenas conexões de alta afinidade (conexões somente entre formas perfeitamente complementares), o fator de conectividade é $a_h=0$.

No estado virgem a soma total das populações imunológicas se restringe aos linfócitos B :

$$y_{TOT}(t) = \sum_{\sigma} [y(\sigma, t) + y_F(\sigma, t) + y_A(\sigma, t)] = \sum_{\sigma} y(\sigma, t)$$

logo a equação 5 se reduz a:

$$y(\sigma, t+1) = [1 - y(\sigma, t)] \{m + (1 - d)y(\sigma, t) + b \frac{y(\sigma, t)}{\sum y(\sigma, t)} y(\sigma, t)\}$$

Como na dinâmica de simulação adotada neste trabalho, o estado virgem ocorre entre o intervalo de 0 a 1000 passos de tempo, apenas um número pseudo-aleatório $\sigma = \sigma^*$ é sorteado, logo,

$$\sum y(\sigma, t) = y(\sigma, t) = y(\sigma^*, t) = y(t) = y_i \quad \text{e} \quad y_i = y(\bar{\sigma}, t)$$

pois segundo a Teoria de Rede Imunológica, para cada população de linfócitos existe outra população complementar [17,18,19]. Uma explicação mais detalhada pode ser encontrada na seção Resultados.

Considerando que na ausência de infecção (estado virgem do sistema imune), o termo de medula óssea é muito menor que o parâmetro de proliferação de clonal ($m \ll b$) (LAER, et al., 2008; WALKER et al., 1998), temos:

$$y_{t+1} = [(1-d) y_t + b y_t](1-y_t)$$

ou

$$y_{t+1} = [1-d+b] y_t (1-y_t)$$

Definindo $r=1-d+b$, a igualdade resulta em: $y_{t+1} = r y_t (1-y_t)$ (equação tipo logística). E para que o sistema em estudo evolua a um ponto fixo, temos que a condição $1 < 1-d+b < 3$ precisa ser satisfeita.

Consequentemente, levando-se em conta um parâmetro de apoptose igual a $d=0,99$, o parâmetro de proliferação clonal b precisa estar situado no intervalo: $1 < 1+b-0,99 < 3 \rightarrow 0,99 < b < 2,99$

Nas simulações apresentadas neste artigo, o parâmetro de proliferação clonal foi fixado em $b=2,0$.

4) O parâmetro de remoção de anticorpos e antígenos (k)

O parâmetro de remoção para antígenos e anticorpos foi fixado em $k=0,1$ para garantir que as populações de antígenos e anticorpos decaiam a zero antes da apresentação do próximo antígeno. Este procedimento é adotado para que um novo antígeno só seja apresentado após a remoção total do antígeno precedente (LAGRECA et al., 2001; YAO et al., 2006).

5) A conectividade (a_n)

O parâmetro de conectividade usado foi $a_n=0,01$ para que 99% das populações sejam acopladas às suas formas perfeitamente complementares, e apenas 1% das populações sejam acopladas aos primeiros vizinhos de suas formas complementares. Uma boa qualidade da resposta imune está diretamente relacionada ao grau de afinidade entre os elementos adaptativos do sistema (PERELSON et al., 1978).

6) O comprimento do *bit-string* (B)

Considerando a disposição hipercúbica das populações imunológicas representadas pelo modelo, o comprimento do *bit-string* B foi fixado em 12. Este valor corresponde a antígenos distintos.

7) O parâmetro de proliferação de anticorpos (b_A)

No modelo apresentado neste trabalho, em algumas simulações, a dose inicial antigênica ($Ag_{inicial}$) foi fixada para estudar a influência do parâmetro (b_A) sobre a memória imune.

Em outras simulações, o parâmetro b_A foi fixado para estudar as consequências da variação da dosagem antigênica sobre memória. Vale esclarecer que o valor limite $b_A=0,0$ de corresponde ao modelo anteriormente proposto por Lagreca et al. (2001) e o valor limite de $Ag_{inicial}=y_F=0,0$ corresponde ao estado virgem do sistema imunológico.

Resultados

A evolução das populações clonais excitadas após a seleção pelo antígeno (ou população antigênica) são mostradas na Figura 7 (a) para a primeira e, em (b), para a segunda inoculação antigênica com dosagem igual 0,1. Nesta evolução, duas populações foram excitadas quando o primeiro antígeno foi inoculado no passo 1000, ou seja, a população clonal que reconheceu o antígeno específico (B1- células idiotípicas de Burnet) (MITRA-KAUSHIK et al., 2001; NAYAK et al., 2001) e a população clonal (J1- células anti-idiotípicas de Jerne (MITRA-KAUSHIK et al., 2001; NAYAK et al., 2001), complementar a B1. No passo 2000, o segundo antígeno foi inoculado e quatro populações subsistiram: a população clonal que foi selecionada pelo segundo antígeno (B2), a população clonal (J2) complementar a B2, a população clonal selecionada pelo primeiro antígeno (B1) e a população clonal (J1) complementar a B1.

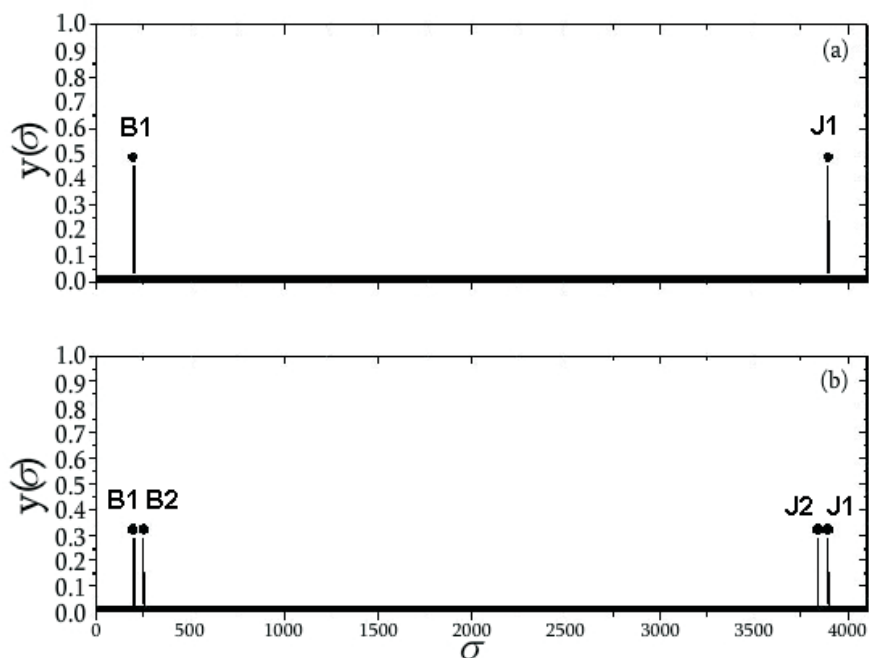


Figura 7. Populações clonais subsistentes: (a) para o primeiro antígeno inoculado e (b) para o primeiro e segundo antígenos inoculados.

No passo 1000, as populações clonais B1 e J1 são excitadas quando selecionadas pelo primeiro antígeno, como mostra a Figura 7(a). Entretanto, no passo 2000, quando as populações B2 e J2 são excitadas, as populações clonais B1 e J1 já são memória do primeiro antígeno. Para manter a homeostase do sistema, há uma diminuição nas concentrações das quatro populações subsistentes, como mostra a Figura 7(b).

As evoluções temporais das populações clonais de memória das células de Burnet são apresentadas na Figura 8, para cada antígeno i . A Figura 8 mostra que a população que foi selecionada pelo primeiro antígeno começa a diminuir a partir da segunda inoculação.

Este comportamento é devido ao fato de o sistema imunológico ter uma capacidade máxima de células que pode suportar, ou seja, quando novos antígenos são memorizados, outros precisam ser esquecidos (homeostase

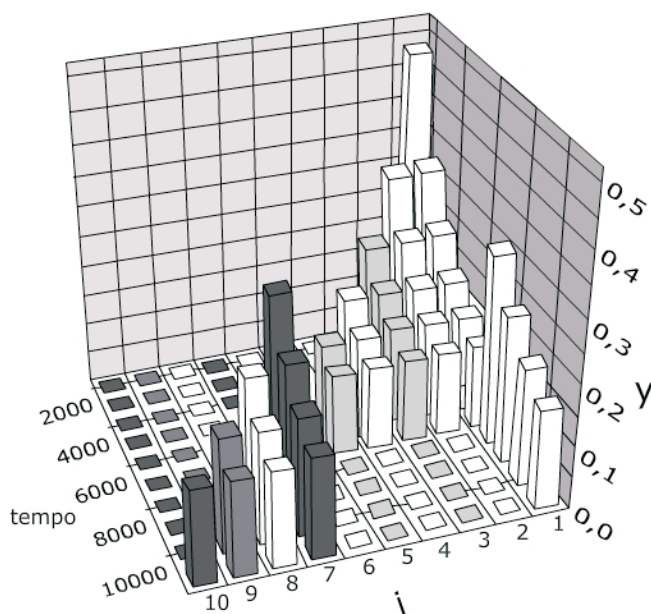


Figura 8. Evolução das populações de memória, até 11000 passos temporais (concentração de antígenos igual a 0,10). A primeira e a sétima populações clonais permanecem excitadas, enquanto as demais desaparecem - exceto as últimas populações, que foram excitadas próximas ao final do intervalo temporal.

imunológica). No tempo 7000, quando a sétima inoculação é realizada, a primeira população começa a aumentar indicando que esta população poderá ser memorizada por um longo período. Este comportamento indica que um reforço na memória pode ser realizado pela persistência do antígeno.

Para estudar a influência da mutação antigênica sobre a memória, as simulações de inoculações nas 30 amostras foram também realizadas com dosagem antigênica $Ag_{inicial}=0,1$.

As longevidades das população de memória, em cada um dos experimentos E1, E2 e E3, são apresentadas na Figura 9.

Na Figura 9(a), por exemplo, todos os tempos de vida (duração das memórias) são referentes a antígenos de espécies diferentes (V1E11...V110E11). Já o primeiro tempo de vida nas Figuras 9(a)-(j) é referente a um antígeno que sofreu mutação (V1E11...V1E110). Evoluções similares de memória para os experimentos E2 e E3 também são mostradas na Figura 9. Os comportamentos médios das durabilidades das memórias são apresentados nas Figuras 10(a)-(c).

As médias das imunizações são calculadas considerando o tempo de vida das memórias provocadas por vírus que sofreram mutação:

- Para o experimento E1 (Figural 10(c)), o primeiro tempo de vida médio é

$$\text{obtido por } \frac{1}{10} \sum_{k=1}^{10} V_1 E_{1,k} \text{ e o último por } \frac{1}{10} \sum_{k=1}^{10} V_{110} E_{1,k};$$

- Para o experimento E2 (Figural 10(b)), o primeiro tempo de vida médio é

$$\text{obtido por } \frac{1}{10} \sum_{k=1}^{10} V_1 E_{2,k} \text{ e o último por } \frac{1}{10} \sum_{k=1}^{10} V_{250} E_{2,k};$$

- Para o experimento E3 (Figural 10(a)), o primeiro tempo de vida médio é

$$\text{obtido por } \frac{1}{10} \sum_{k=1}^{10} V_1 E_{3,k} \text{ e o último por } \frac{1}{10} \sum_{k=1}^{10} V_{350} E_{3,k}.$$

O conjunto de resultados para essa dinâmica indica que antígenos de espécies diferentes, e antígenos da mesma espécie que sofreram mutação, provocaram durabilidades diversas para as memórias imunológicas.

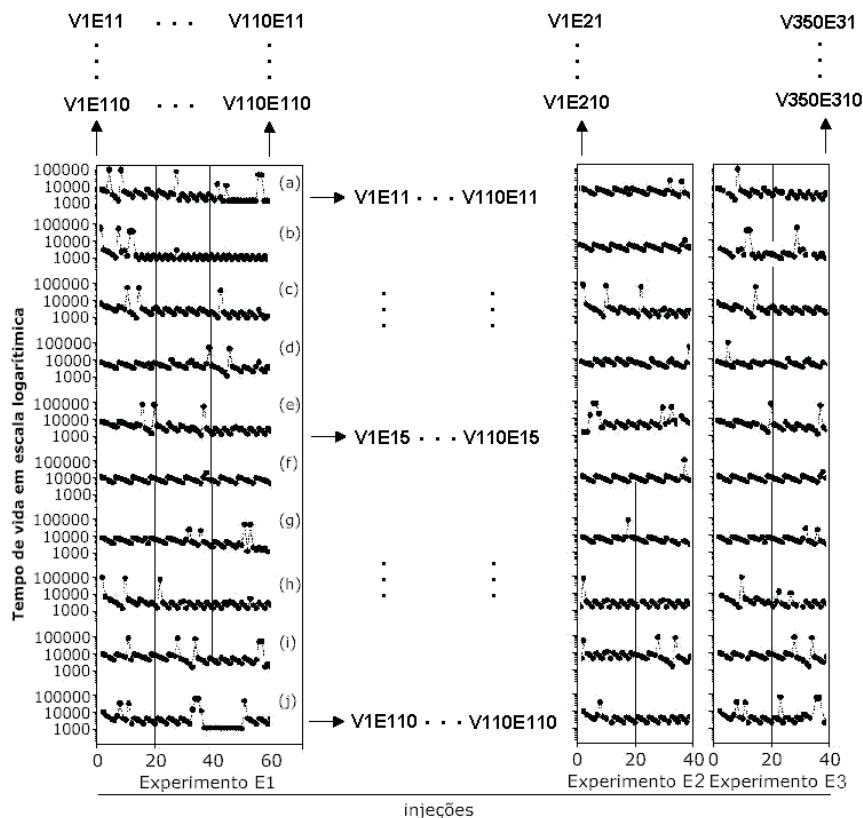


Figura 9. Tempo de vida em escala logarítmica para as populações clonais em cada amostra e nos 3 experimentos. Para melhor visualização dos resultados, os gráficos foram truncados em 60 (experimento E1) e 40 passos temporais (experimentos E2 e E3). As setas indicam as populações virais que provocaram a produção das memórias imunes.

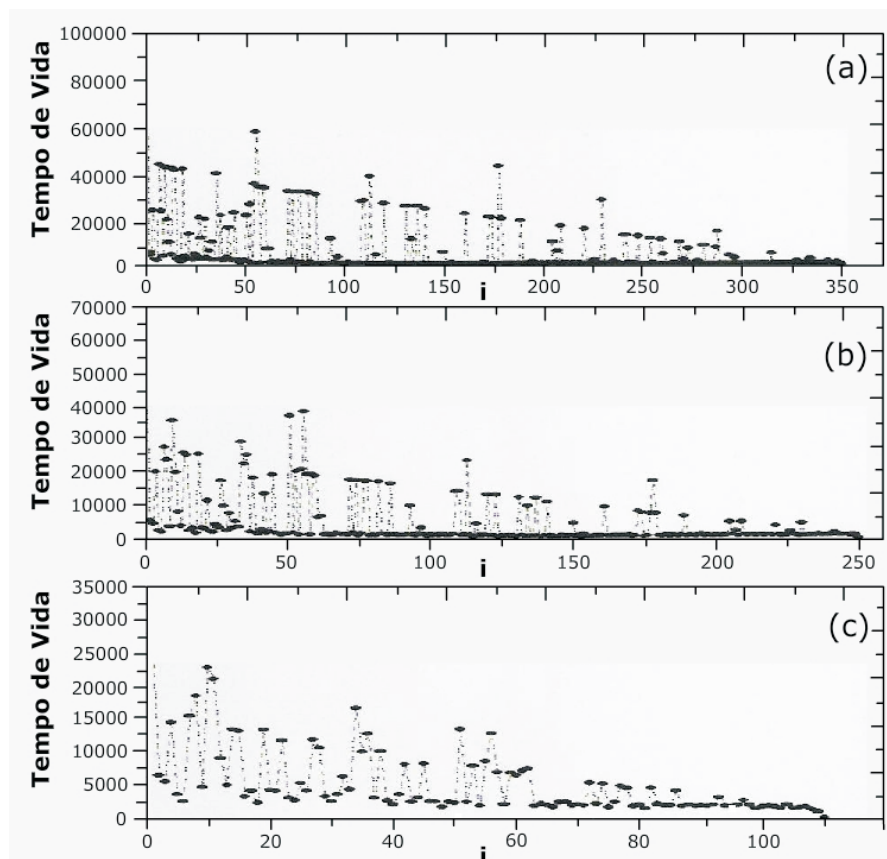


Figura 10. Média de vida das populações de memória produzidas a partir da inoculação de vírus que sofreram mutação. Em (a) para 350, (b) para 250 e (c) para 110 inoculações.

Discussão

A modelagem utilizada no presente trabalho levou em consideração que o sistema imunológico é uma cadeia de moléculas e células que se reconhecem até mesmo na ausência de antígenos (FARMER et al., 1986; HOFMEYR, 2000; KLEIN, 1990; LEDERBERG, 1988; PERELSON; WEISBUCH, 1997; ROITT et al., 1998; JERNE, 1974). Os anticorpos são

gerados por meio de mecanismos aleatórios e podem ser tratados como corpos estranhos pelo próprio organismo. O mesmo pode acontecer para os receptores de superfície dos clones (BCRs) que podem reagir entre si, e também com os anticorpos. As células que reconhecem os antígenos e as derivadas clonais selecionam um conjunto de clones complementares (anti-idiotípicos) que podem reagir com os idiotipos de outras células. Assim, a expansão clonal das células complementares pode ocorrer também quando células destes dois tipos interagem através de ligações do tipo chave-fechadura (PERELSON et al., 1978).

Nos resultados apresentados neste trabalho, tal comportamento foi observado quando um antígeno foi inoculado no sistema e duas populações foram excitadas: a população de células que reconheceu o antígeno e sua forma complementar, conforme mostrado na Figura 7. Tais resultados também mostram que, além da influência das populações de anticorpos solúveis, outro fator importante para a durabilidade da memória imunológica é a mutação das populações antigênicas.

Tarlinton et al. (2008) publicaram um trabalho de revisão sugerindo que a homeostase da memória imune somente pode ocorrer se novas populações de memória surgissem em prejuízo de outras, ou seja, para que ocorra um equilíbrio entre as populações, algumas precisam desaparecer para que outras surjam, já que o sistema imune possui uma capacidade máxima de memorização (BOER et al., 2001; BUENO; PACHECO-SILVA, 1999; DIMITRIJEVIC et al., 2004; ETCHEGOIN, 2005; HENDRIKXA et al., 2009; KAMRADT; AVRION, 2001; LANZAVECCHIA; SALLUSTO, 2009; LIMA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2007; MATZINGER, 1995; OBUKHANYCH; NUSSENZWEIG, 2006; PETER; ROITT, 2000; TARLINTON et al., 2008; TIZARD, 1995; UTZNY; BURROUGHS, 2001; Yao, et al., 2006).

Os resultados apresentados na Figura 8 indicaram, em parte, um alinhamento com o trabalho de Tarlinton et al. (2008), pois algumas populações foram “esquecidas” para que outras fossem memorizadas, respeitando assim uma capacidade de memorização. Entretanto, Tarlinton et al. (2008) sugeriram que o mecanismo para atingir a homeostase é aleatório, contrariando alguns trabalhos anteriores de Matzinger (1995) e Nayak et al. (2001) que indicam que a durabilidade da memória depende da espécie antigênica.

As simulações apresentadas nas Figuras 9 e 10 sugerem que a durabilidade das populações de memória depende da espécie antigênica e, também, da mutação dessas espécies. Neste sentido, o modelo se alinha aos trabalhos de Matzinger e Nayak et al. (2001) e, também apresenta um certo alinhamento ao trabalho de Tarlinton et al. (2008), no que tange especificamente à capacidade de memorização, mas os resultados obtidos não se alinham a uma hipótese de aleatoriedade da durabilidade da memória imune.

Em um artigo recente publicado no renomado periódico *Immunological Reviews*, Elgueta et al. (2010) sugeriram que “após 20 anos, o papel da persistência do antígeno ainda não está satisfatoriamente resolvido [...] é completamente desconhecido como o reservatório de células de memória é sustentado [...] O papel do antígeno e dos complexos imunes ainda está aberto a novas investigações” (Tradução nossa).

Considerando o estado da arte, descrito por Elgueta et al. (2010), para o papel do antígeno na manutenção da memória imunológica, foi apresentado no presente trabalho, um modelo matemático de variável de estado contínua para explorar o funcionamento dos principais elementos adaptativos do sistema imunológico e investigar alguns dos elementos responsáveis pela manutenção das imunizações. Particular atenção foi dada ao fenômeno de memória imune e sua relação com o fenômeno de mutação viral e persistência antigênica.

É importante ressaltar ainda que esses resultados foram discutidos à luz de alguns trabalhos - inclusive experimentais - e referem-se a adoção de valores de parâmetros escolhidos a partir de dados colhidos da literatura. Obviamente, um estudo mais robusto para o espaço de parâmetros precisa ser realizado a fim de ampliar as possibilidades, principalmente, sobre a influência dos anticorpos e das dosagens antigênicas sobre a memória imune.

Neste contexto, abre-se espaço para estudar um protocolo mais abrangente para o comportamento do termo de medula óssea, já que esse termo não foi bem discutido no trabalho original de Lagrecia et al. (2001), assim como não foi encontrada uma recomendação específica a partir de outras referências em imunologia teórica ou experimental. A escolha de valores

relativamente pequenos ($\gg 1$) para representar a produção da medula óssea ocorreu somente em 10% das vezes em que o experimento foi realizado. Sendo assim, na falta de indicações de manutenção do protocolo recomendado por Lagreca et al. (2001), outros experimentos computacionais podem ser realizados alterando-se a probabilidade de produção a partir do parâmetro m .

Conclusão

Os resultados apresentados neste Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento permitem inferir duas características para a memória imunológica, considerando a dependência da persistência antigênica:

- 1) Não somente as espécies antigênicas, mas também as mutações antigênicas podem influenciar a durabilidade das imunizações, sugerindo que o papel da persistência antigênica é importante para o prolongamento da memória imune. Esse resultado pode ser particularmente importante, pois pode implicar diretamente na durabilidade das vacinas.
- 2) Para que o equilíbrio do sistema imunológico seja mantido, algumas populações clonais precisam ser “esquecidas” para que outras sejam “memorizadas”, respeitando assim uma capacidade homeostática do sistema. Esse comportamento dinâmico, segundo sugerem os resultados apresentados neste trabalho, não exhibe elementos de aleatoriedade.

Referências

ABBAS, A. K.; LICHTMAN A, H.; POBER, J. S. **Cellular and molecular immunology**. 4 th ed. Philadelphia: Saunders, 2000. 553 p. il.

AUBIN, D.; DALMEDICO, A. D. Writing the history of dynamical systems and chaos: longue Dureé and revolution, disciplines and cultures. **Historia Mathematica**, v. 29, p. 273–339, 2002.

AUSLOOS, M.; DIRICKX, M. (Ed.). **The logistic map and the route to chaos: from the beginnings to modern applications**. Berlin ; New York : Springer, 2006. 411 p. il.

BAGNOLI, F.; BEZZI, M. Eigen's error threshold and mutational meltdown in a quasispecies model. **International Journal of Modern Physics C**, v. 9, n. 7, p. 1-7, Aug. 1998. DOI: 10.1142/S0129183198000935.

BOER, R. J. de; OPREA, M.; RUSTOM, A.; MURALI-KRISHNA, K.; AHMED, R.; PERELSON, A. Recruitment times, proliferation, and apoptosis rates during the CD8(+) T-cell response to lymphocytic choriomeningitis virus. **Journal of Virology**, v. 75, n. 22, p. 10663-10669, Nov. 2001.

BUENO, V.; PACHECO-SILVA, A.; Tolerância oral: uma nova perspectiva no tratamento de doenças autoimunes. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 45, n. 1, p. 79-85, 1999.

CASTRO, L. N. **Fundamentals of natural computing**: basic concepts, algorithms, and applications. Boca Raton : Chapman & Hall: CRC, 2006, 2006. 696 p. (CRC Computer and information science series).

CELADA, F.; SEIDEN, P. Affinity maturation and hypermutation in a simulation of the humoral immune response. **European Journal Immunology**, Weinheim, v. 26, n. 6, p. 1350-1358, Jun. 1996.

DIMITRIJEVIC, L.; ZVANCEVIC-SIMONOVIC, S.; ISTOJANOVIC, M.; INIC-KANADA, A.; ZIVKOVIC, I. The possible role of natural idiotopes in immune memory. **Clinical Developmental Immunology**, v. 11, n. 3-4, p. 281-285, Sep./Dec. 2004. doi: 10.1080/17402520400001645.

DUDEK, M. R. Lotka-volterra population model of genetic evolution. **Communications in Computational Physics**, v. 2, n. 6, p. 1174-1183, Dec. 2007.

ELGUETA, R.; VRIES, V. C. de; NOELLE, R. J. The immortality of humoral immunity. **Immunological Reviews**, v. 236, n. 1, p. 139-150, Jul. 2010. DOI:10.1111/j.1600-065X.2010.00924.x.

ERNEUX, T. **Applied delay differential equations**. New York: Springer, 2009. 204 p. (Surveys and tutorials in the applied mathematical sciences; v. 3).

ETCHEGOIN, P. G. Vaccination pattern affects immunological response. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v. 354, p. 393-403, Aug. 2005. doi:10.1016/j.physa.2005.02.041.

FARMER, J. D.; PACKARD, N. H.; PERELSON, A. S. The Immune system, adaptation, and machine learning. **Physica D**, Amsterdam, v. 2, n. 1-3, p. 187-204, Oct. 1986.

FERRARI, P. C.; ANGOTTI, J. A. P.; TRAGTENBERG, M. H. R. **Introdução ao caos em sistemas dinâmicos**: mini-curso. Goiânia: UFG, Instituto de Física, 2006.

GOULD, H.; TOBOCHNIK, J. **An introduction to computer simulation methods: applications to physical system**. 2nd ed. Reading: Addison-Wesley, 1996. 721 p. il.

HENDRIKXA, L. H.; BERBERS, G. A.; VEENHOVENB, R. H.; SANDERS, E.A.; BUISMANA, A. M. IgG responses after booster vaccination with different pertussis vaccines in Dutch children 4 years of age: effect of vaccine antigen content. **Vaccine**, v. 27, n. 47, p. 6530–6536, Sep. 2009.

HEYMAN, B. Feedback regulation by IgG antibodies. **Immunology Letters**, v. 88, p. 157-161, 2003.

HEYMAN, B. Regulation of antibody responses via antibodies, complement, and Fc receptors. **Annual Review of Immunology**, v.18, p 709-737, Apr. 2000. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.709.

HJELM, F.; CARLSSON, F.; GETAHUN, A.; HEYMAN, B. Antibody-mediated regulation of the immune response. **Scandinavian Journal of Immunology**. v. 64, n. 3, p. 177-184, Sep. 2006.

HOFMEYR, S. A. An Interpretative Introduction to the Immune System Design. In: COHEN, I.; SEGEL, L. A. (Ed.). **Principles for the immune system and other distributed autonomous Systems**. Oxford: Oxford University, 2000. p. 302-340.

JERNE, N. K. Towards a network theory of the immune system. **Annales D'immunologie**, v, 125C, n. 1-2, p. 373-389, Jan. 1974. Key: citeulike:2974122.

KAMRADT, T.; AVRION, M. N. Advances in immunology: tolerance and autoimmunity. **New England Journal of Medicine**, v. 344, p. 655-64, Mar. 2001.

KLEIN, J. **Immunology**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1990. 612 p.

LAER, D. von; HASSELMANN, S.; HASSELMANN, K. Impact of gene-modified T cells on HIV infection dynamics. **Journal of Theoretical Biology**, v. 238, n. 1, p. 60–77, Jan. 2008. doi:10.1016/j.jtbi.2005.05.005.

LAGRECA, M. C.; ALMEIDA, R. M. C.; SANTOS, R. M. Z. A dynamical model for the immune repertoire, **Physica A**, v. 289, p. 191-207, 2001.

LANZAVECCHIA, A.; SALLUSTO, F.; Human B cell memory. **Current Opinion in Immunology**, v. 21, n. 3, p. 298-304, Jun. 2009.

LEDERBERG, J. Ontogeny of the clonal selection theory of antibody formation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 546, p. 175-182, Dec. 1988.

LIMA, F. A.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. O papel do timo no desenvolvimento do sistema imune. **Pediatria**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 33-42, 2007.

MATZINGER, P. Immunology: memories are made of this? **Nature**, v. 369, n. 6482, p. 652-654, 1995.

MAY, R. M. Simple mathematical models with very complicated dynamics. **Nature**, v. 261, p. 459, 1976.

MITRA-KAUSHIK, S.; SHAILA, M. S.; ANJALI, K.; KARANDE, A. K.; NAYAK, R. Idiotype and antigen-specific T Cell responses in mice on immunization with antigen, antibody, and anti-idiotypic antibody. **Cellular Immunology**, v. 209, p. 109-119, 2001.

MONVEL, J. H. B. de; MARTIN, O. C. Memory capacity in large idiotypic networks. **Bulletin of Mathematical Biology**, v. 57, n. 1, p.109-136, 1995. DOI: 10.1007/BF02458319.

MOREIRA, I. C. Os primórdios do caos determinístico. **Ciência Hoje**, v. 14, n. 80, p. 10-16, 1992.

NAYAK, R., MITRA-KAUSHIK, S.; SHAILA, M. S. Perpetuation of immunological memory: a relay hypothesis. **Immunology**, v. 102, p. 387-395, 2001.

NIMMERJAHN, F.; RAVETCH, J. V. Antibody-mediated modulation of immune responses. **Immunological Reviews**, v. 236, n. 1, p. 265-275, Jul. 2010.

OBUKHANYCH, T. V.; NUSSENZWEIG, M. C. T-independent type II immune responses generate memory B cells. **Journal of Experimental Medicine**, v. 203, n. 2, p. 305-310, Feb. 2006. doi: 10.1084/jem.20052036.

PERELSON, A. S.; WEISBUCH, G. Immunology for physicists. **Reviews of Modern Physics**, Seattle, v. 69, n. 4, p. 1219-1267, Oct. 1997.

PERELSON, A. S.; MIRMIRANI, M.; OSTER, G. F. Optimal strategies in immunology II. B memory cell production. **Journal Mathematical Biology**, Oxford, v. 5, p. 213-256, Oct. 1978.

PETER, J. D.; ROITT, I. M. Advances in immunology: the immune system. **New England Journal of Medicine**, v. 343, p. 37-49, Jul. 2000.

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Immunology**. 5th ed. London: Mosby, 1998. 423 p. il.

RUSTOM, A.; PILYUGIN, S. S.; AHMED, R. **Models of immune memory**: on the role of cross-reactive stimulation, competition, and homeostasis in maintaining immune memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 95, n. 25, p.14926-14931, Dec. 1998. DOI: 10.1073/pnas.95.25.14926.

TARLINTON, D.; RADBRUCH, A.; HIEPE, F.; THOMAS DORNER, T. Plasma cell differentiation and survival. **Current Opinion in Immunology**, v. 20, n. 2, 162-169, Apr. 2008. doi:10.1016/j.coi.2008.03.016.

TIZARD, I. R. **Immunology**: an introduction. 4 th ed. Philadelphia: Saunders College Pub., 1995. 544 p. il.

UTZNY, C.; BURROUGHS, N. J. Long-term stability of diverse immunological memory. **Journal of Theoretical Biology**, v. 211, n. 4, p. 393-402, Aug. 2001.

VANI, J.; ELLURU, S.; NEGI, V.; LACROIX-DESMAZES, S.; KAZATCHKINE, M. D.; ABAYARY, A. J.; AKAVERI, A. S. V. Role of natural antibodies in immune homeostasis: IVlg perspective. **Autoimmunity Reviews**, v. 7, n. 6, p. 440-444, Apr. 2008.

WALKER, R. E.; CARTER, C. S.; MUUL, L.; NATARAJAN, V.; HERPIN, B. R.; LEITMAN, S. F.; KLEIN, H. G.; MULLEN, C. A.; METCALF, J. A.; BASELER, M., FALLOON, J.; DAVEY, R. T.; KOVACS, J. A.; POLIS, M. A.; MASUR, H.; BLAESE, R. M.; LANE, H. C. Peripheral expansion of pre-existing mature T cells is an important means of CD4⁺ T-cell regeneration HIV-infected adults. **Nature Medicine**, v. 4, n. 7, p. 852-856, Jul. 1998.

YAO, W.; HERTEL, L.; WAHL, L. M.; Dynamics of recurrent viral infection. In: **Proceedings of the Royal Society B**, v. 273, n. 1598, p 2193-2199, Sep. 2006. doi: 10.1098/rspb.2006.3563.

Literatura recomendada

KAUFMAN, M.; URBAIN, J.; THOMAS, R. Towards a logical analysis of the immune response. **Journal of Theoretical Biology**, Amsterdam, v. 114, n. 4, p. 527-561, Jan. 1985.

KAUFMAN, M.; WEINBERG, E. D. The NK model of rugged fitness landscapes and its application to maturation of the immune response. **Journal of Theoretical Biology**, Amsterdam, v. 141, n. 2, p. 211-245, Dec. 1989.

LUNDEGAARD, C.; LUND, O.; KESMIR, C.; BRUNAK, S.; NIELSEN, M. Modeling the adaptive immune system: predictions and simulations. **Bioinformatics**, Oxford, v. 23, n. 24, p. 3265-3275, 2007.

MENCHÓN, S. A.; RAMOS, R. A.; CONDAT, C. A. Modeling subspecies and the tumor-immune system interaction: Steps toward understanding therapy. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 386, n. 2, p. 713-719. Dec. 2007.

MO, H. Review of modeling and stimulating human immune sysytem. In: IFIP CONFERENCE ON ARTIFICIAL INTELLIGENCE APPLICATIONS AND INNOVATIONS, 2., 2005, Beijing. Artificial intelligence applications and innovations. China: Agricultural University; New York: Springer, 2005. v. 187. p. 845-854.

RAPIN, N; LUND, O; BERNASCHI, M; CASTIGLIONE, F. Computational immunology meets bioinformatics: the use of prediction tools for molecular binding in the simulation of the immune system. **PLoS One**, v. 5, n. 4, p e9862, 2010.

Anexos

Anexo A

```

c          DETERMINAÇÃO DO TEMPO MÉDIO DE VIDA
c          DAS POPULAÇÕES DE CÉLULAS B QUE RECONHECEM ANTÍGENOS
c          CONSIDERANDO-SE SEED (SEMENTES) ALEATÓRIOS

c  Atualização das funções booleanas xor para ieor e and para iand
para
c  compilador gFortran
c  Alexandre de Castro - Embrapa - 30 de julho de 2010
c  -----
c  Parameter (B=12,Mi=4095,b1=2.0,rka=0.9,AH=0.01)
c  Parameter (bicho1=0.1,rk=0.1,xd=0.99,xpn=0.1)
c  Parameter (relax=1000,DT=1000,Nag=1,n=1,xmedd=10E-7)
c  Parameter (b3=100,drk=0.1)
c  Real*8 y1(0:Mi),y2(0:Mi)
c  Real*8 xb(1:Nag),xb2(1:Nag),tv(Nag,100),stv(Nag,100)
c  Real*8 xal(0:Mi),xa2(0:Mi),med(1:Nag),medquad(1:Nag)
c  Real*8 SFNM,sigma(1:Nag),squadtv(Nag,100)
c  Real*8 z,y0,zzk,ys,var(1:Nag)
Real*8 a(50,50)
Integer fat(0:12),sa(1:Nag)
Integer iz,al,sl,TTOT,k,m
Integer s,t,i,ar,br,cr,j
Integer sj,l,row,column,seed

c
c
Open(10,file="life_10.dat")
Open(20,file="life_20.dat")
c
c  -----
c  INÍCIO DO PROGRAMA PRINCIPAL
c  -----
c
c  OBS:          n = número de linhas do arquivo de
c                dados (arquivo de numeros randômicos)
c                linhas = número de seed's
c
c  -----
c  ENTRADA DO ARQUIVO DE NÚMEROS RANDÔMICOS
c  -----
c
c  open(100,file="randomico.dat")
c
c  -----
c  LEITURA DAS N LINHAS E 3 COLUNAS DO ARQUIVO RANDOMICO.DAT

```



```

C -----
do row = 1,n
  read(100,*) (a(row,column),column=1,3)
enddo
close(100)
C -----
do seed = 1,n !INÍCIO DO LOOP DO SEED (seed=row)
  AR=a(seed,1)
  BR=a(seed,2)
  CR=a(seed,3)
C -----
  fat(0)=1
  do i=1,B-1
    fat(i)=fat(i-1)*2
  enddo
C -----
C                                     CONDIÇÃO INICIAL
C -----
  y0=0.0
  do s=0,Mi
    z=randomico(AR,BR,CR)
    xal(s)=z*0.0
  y1(s)=z*0.0
    y0=y0+y1(s)+xal(s)
  enddo
ys=y0

C -----
C                                     EVOLUÇÃO
C -----
do t=1,relax
  ys=0.0
  zzk=1.0
  if (y0.ne.0.0) zzk=1/y0
  do s=0,Mi
    SFNM=0.0
    y2(s)=y1(s)
    xa2(s)=xal(s)
  SFNM=SFNM+b1*y1(s)*(y1(Mi-s)+xal(Mi-s))*
    &zzk*(1-AH)
  do l=0,B-1
C      al=int(s.and.fat(l))
      al=iand(s, fat(l))
      sl=s+(fat(l)-2*al)
      SFNM=SFNM+y1(s)*b1*(y1(Mi-sl)+xal(Mi-sl))*
        &zzk*AH
    enddo
C -----
C                                     RELAX DOS ANTICORPOS
C -----
  xa2(s)=xa2(s)-drk*zzk*xal(s)*(y1(Mi-s)+xal(Mi-s))*(1-AH)

```

```

do l=1,B
  sl=(s.xor.fat(l-1))
  sl=ieor(s, fat(l-1))
  xa2(s)=xa2(s)-drk*zzk*xa1(s)*(y1(Mi-sl)+xa1(Mi-sl))*AH
enddo
-----
y2(s)=xd*y1(s)+SFNM
z=randomico(AR,BR,CR)
  if (z.lt.xpn) then
    y2(s)=y2(s)+xmedd
  endif
enddo
do s=0,Mi
  xa2(s)=rka*xa2(s)
enddo
do s=0,Mi
  if (xa2(s).lt.0.0) xa2(s)=0.0
enddo
do s=0,Mi
  y2(s)=(1-y1(s))*y2(s)
  if (y2(s).lt.0.0) y2(s)=0.0
enddo
do s=0,Mi
  ys=ys+(y2(s)+xa2(s))
enddo
y0=ys
do s=0,Mi
  y1(s)=y2(s)
  xa1(s)=xa2(s)
enddo
enddo
-----
FIM DA RELAXAÇÃO
-----
do k=1,Nag
  tv(k,seed)=0.0
enddo
TTOT=relax
do k=1,Nag
  z=randomico(AR,BR,CR)
  iz=int(z*(Mi+1))
  sa(k)=iz
  xb(k)=bicho1
  xb2(k)=bicho1
do t=1,DT
  TTOT=TTOT+1
  ys=0.0
  zzk=1.0
  if(y0.ne.0.0) zzk=1/y0

```



```

do s=0,Mi
  SFNM=0.0
  SFNM=SFNM+b1*y1(s)*(y1(Mi-s)+xa1(Mi-s))*
&zzk*(1-AH)
do l=0,B-1
  c    al=int(s.and.fat(l))
      al=iand(s, fat(l))
      sl=s+(fat(l)-2*al)
      SFNM=SFNM+y1(s)*b1*(y1(Mi-sl)+xa1(Mi-sl))*
&zzk*AH
enddo
do m=1,k
  if (sa(m).eq.(Mi-s)) then
    SFNM=SFNM+y1(s)*b1*xb(m)*zzk*(1-AH)
  endif
  do j=0,B-1
    c    sj=(sa(m).xor.fat(j))
        sj=ieor(sa(m), fat(l-1))
        if (sa(m).eq.(Mi-sj)) then
          SFNM=SFNM+y1(s)*b1*xb(m)*zzk*AH
        endif
      enddo
  enddo
  y2(s)=xd*y1(s)+SFNM
  z=randomico(AR,BR,CR)
  if (z.lt.xpn) then
    y2(s)=y2(s)+xmedd
  endif
enddo
do m=1,k
  if (xb2(m).lt.0.00000000001) xb2(m)=0.0
enddo
do s=0,Mi
  if (xa2(s).lt.0.0) xa2(s)=0.0
enddo
do s=0,Mi
  y2(s)=(1-y1(s))*y2(s)
  if (y2(s).lt.0.0) y2(s)=0.0
enddo
do s=0,Mi
  ys=ys+(y2(s)+xa2(s))
enddo
do m=1,k
  ys=ys+xb2(m)
enddo
y0=ys
do s=0,Mi
  y1(s)=y2(s)
  xa1(s)=xa2(s)
enddo
do m =1,k

```

```

        xb(m)=xb2(m)
    enddo
C -----
C      TEMPO DE VIDA DAS POPULAÇÕES QUE RECONHECEM OS ANTÍGENOS
C -----
do m=1,k
    if (y2(sa(m)).gt.0.001) tv(m,seed)=tv(m,seed)+1
    enddo
C -----
    enddo !FIM DO LOOP DO TEMPO
    enddo !FIM DO LOOP DO NAG
C -----
write(10,*) seed      !contador de loop's do seed
C -----
enddo !FIM DO LOOP DO SEED
C -----
C      CÁLCULO DO TEMPO MÉDIO DE VIDA E DESVIO PADRÃO
C -----
do k=1,Nag
    stv(k,0)=0.0
    squadtv(k,0)=0.0
    do seed=1,n
        stv(k,seed)=stv(k,seed-1)+tv(k,seed)
        squadtv(k,seed)=squadtv(k,seed-1)+((tv(k,seed))**2)
    enddo
    med(k)=(stv(k,n))/n
    medquad(k)=(squadtv(k,n))/n
    var(k)=medquad(k)-(med(k)**2)
    sigma(k)=dsqrt(var(k))
    write(20,*)k,med(k),sigma(k)
    enddo
C -----
close(10)
close(20)
end
C -----
C      FUNÇÃO GERADORA DE NÚMEROS ALEATÓRIOS
C -----
C      Funcao Randomica
Real Function Randomico(AR,BR,CR)
Integer AR,BR,CR
Real*8 Temp
AR=171*mod(AR,177) - 2*int(AR/177)           !first generator
If (AR.lt.0) AR=AR+30269
BR=172*mod(BR,176) - 35*int(BR/176)          !second generator
If (BR.lt.0) BR=BR + 30307
CR=170*mod(CR,178) - 63*int(CR/178)          !third generator
If (CR.lt.0) CR=CR + 30323
temp =AR/30269.0 + BR/30307.0 + CR/30323.0 !combine to give
function
    Randomico = temp -int(temp)               !value

```

```

Return
End

```

Anexo B

```

c      Programa para calcular a evolução de células B,
c      anticorpos e antígenos

c      Atualização das funções booleanas xor para ieor e and para iand
para
c      compilador gFortran
c      Alexandre de Castro - Embrapa - 21 de julho de 2010
c

      Parameter (B=12,Mi=4095,b1=2.0,b4=2.0,b2=0.0,rka=0.9,AH=0.01)
      Parameter (bicho1=1.0,rk=0.1,xd=0.99,xpn=0.1)
      Parameter (relax=1000,DT=1000,Nag=15,xmedd=10E-7)
      Parameter (b3=5000,drk=0.1)
      Real*8 y1(0:Mi),y2(0:Mi)
      Real*8 xb(1:Nag),xb2(1:Nag),tv1(1:Nag)
      Real*8 xal(0:Mi),xa2(0:Mi)
      Real*8 SFNM
      Real*8 icant,ys,zb

      Real*8 z,y0,des,zzk
      Integer fat(0:12),sa(1:Nag)
      Integer icont,iz,al,sl,TTOT,k,m,TTOTAL(1:Nag)
      Integer s,t,i,ar,br,cr,j
      Integer sj,l,x
c      Open(10,file="ptosfixosMed_xb_xa10bicho0.1.dat")
      Open(10,file="zbicho2.dat")
      Open(20,file="wbicho2.dat")
c
c      -----
c      PROGRAMA PRINCIPAL
c      -----
c

      zb=1/B
      AR=19149
      BR=28875
      CR=11501
      fat(0)=1
      do i=1,B-1
      fat(i)=fat(i-1)*2
      enddo

c      -----
c      CONDIÇÃO INICIAL
c      -----
c
      y0=0.0

```

```

icont=0.0
  do s=0,Mi
    z=randomico (AR,BR,CR)
    xa1(s)=z*0.0
  y1(s)=z*0.0
    y0=y0+y1(s)+xa1(s)
  enddo
ys=y0
  do s=0,Mi
    des=des+y1(s)
  enddo

C -----
C                                     EVOLUÇÃO
C -----
  do t=1,relax
    ys=0.0
    des=0.0
    zzk=1.0
    if (y0.ne.0.0) zzk=1/y0
    do s=0,Mi
      SFNM=0.0
      y2(s)=y1(s)
      xa2(s)=xa1(s)
      SFNM=SFNM+b1*y1(s)*(y1(Mi-s)+xa1(Mi-s))*
        &zzk*(1-AH)
      do l=0,B-1
C        al=int(s.and.fat(l))
        al=iand(s,fat(l))
        sl=s+(fat(l)-2*al)
        SFNM=SFNM+y1(s)*b1*(y1(Mi-sl)+xa1(Mi-sl))*
          &zzk*AH
      enddo
C -----
C                                     RELAX DOS ANTICORPOS
C -----
      xa2(s)=xa2(s)+(1-AH)*b2*zzk*y1(s)*(y1(Mi-s)+xa1(Mi-s))
      &-drk*zzk*xa1(s)*(y1(Mi-s)+xa1(Mi-s))*(1-AH)
      do l=1,B
C        sl=(s.xor.fat(l-1))
        sl=ieor(s,fat(l-1))
        xa2(s)=xa2(s)+AH*b2*zzk*y1(s)*(y1(Mi-sl)+xa1(Mi-sl))
        &-drk*zzk*xa1(s)*(y1(Mi-sl)+xa1(Mi-sl))*AH
      enddo
C -----
      y2(s)=xd*y1(s)+SFNM
      z=randomico (AR,BR,CR)
      if (z.lt.xpn) then
        y2(s)=y2(s)+xmedd
      endif
    enddo

```

```

do s=0,Mi
  xa2(s)=rka*xa2(s)
enddo
do s=0,Mi
  if (xa2(s).lt.0.0) xa2(s)=0.0
enddo
do s=0,Mi
  y2(s)=(1-y1(s))*y2(s)
  if (y2(s).lt.0.0) y2(s)=0.0
enddo
icont=0.0
do s=0,Mi
  ys=ys+(y2(s)+xa2(s))
enddo
do s=0,Mi
  des=des+y2(s)
enddo
des=des/(Mi+1)
y0=ys
do s=0,Mi
  y1(s)=y2(s)
  xa1(s)=xa2(s)
enddo
icont=0.0
icant=0.0
do s=0,Mi
  if (y2(s).ge.0.001) icont=icont+1
enddo
do s=0,Mi
enddo
c      write(10,*)t,xb2(k)
c      write(20,"(2I6,1x,13E15.6,1x)")t,icont,des,y2(sa(1)),
c      *y2(Mi-sa(1)),
c      *y2(sa(2)),y2(Mi-sa(2)),
c      *y2(sa(3)),y2(Mi-sa(3)),
c      *y2(sa(4)),y2(Mi-sa(4)),
c      *y2(sa(5)),y2(Mi-sa(5)),
c      *y2(sa(6)),y2(Mi-sa(6))
c      enddo
c      do s=0,Mi
c      write(30,*)s,y2(s)
c      enddo

c
c  -----
c                                     FIM DA RELAXAÇÃO
c  -----
c      do k=1,Nag
c      tv1(k)=0.0
c      enddo
c      TTOT=relax
c      do k=1,Nag

```



```

z=randomico (AR,BR,CR)
  iz=int (z*(Mi+1) )
  sa(k)=iz
  xb(k)=bichol
xb2(k)=bichol
do t=1,DT
  TTOT=TTOT+1
  des=0.0
  ys=0.0
  zzk=1.0
  if (y0.ne.0.0) zzk=1/y0
C -----
C                                     MORTE NATURAL DO ANTICORPO
C -----
  do s=0,Mi
    xa2(s)=rka*xa1(s)
enddo
C -----
C                                     NASCIMENTO E MORTE DO ANTICORPO
C -----
  do s=0,Mi
    xa2(s)=xa2(s)+(1-AH)*b2*zzk*y1(s)*(y1(Mi-s)+xa1(Mi-s))
&-drk*zzk*xa1(s)*(y1(Mi-s)+xa1(Mi-s))*(1-AH)
    do l=1,B
C      sl=(s.xor.fat(l-1))
      sl=ieor(s, fat(l-1))
      xa2(s)=xa2(s)+AH*b2*zzk*y1(s)*(y1(Mi-sl)+xa1(Mi-sl))
&-drk*zzk*xa1(s)*(y1(Mi-sl)+xa1(Mi-sl))*AH
    enddo
    do m=1,k
      if (sa(m).eq.(Mi-s)) then
        xa2(s)=xa2(s)+(1-AH)*b3*zzk*y1(s)*
&xb(m)-drk*zzk*xa1(s)*xb(m)*(1-AH)
      endif
    do l=1,B
C      sl=(sa(m).xor.fat(l-1))
      sl=ieor(sa(m), fat(l-1))
      if (sa(m).eq.(Mi-sl)) then
        xa2(s)=xa2(s)+AH*b3*zzk*y1(s)*xb(m)
&-drk*zzk*xa1(s)*xb(m)*AH
      endif
    enddo
  enddo
enddo
C -----
C                                     MORTE E NASCIMENTO DO ANTÍGENO
C -----
  do m=1,k
    do s=0,Mi
      if (s.eq.(Mi-sa(m))) then
        xb2(m)=xb2(m)-rk*(1-AH)*zzk*y1(s)*xb(m)

```

```

&-rk*(1-AH)*zzk*xal(s)*xb(m)
endif
do j=0,B-1
c      sj=(sa(m).xor.fat(j))
      sl=ieor(sa(m), fat(l-1))
      if (s.eq.(Mi-sj)) then
        xb2(m)=xb2(m)-rk*AH*zzk*y1(s)*xb(m)
&-rk*AH*zzk*xb(m)*xal(s)
      endif
    enddo
  enddo
enddo

c -----
c                                PROLIFERAÇÃO DAS CÉLULAS B
c -----

do s=0,Mi
  SFNM=0.0
  SFNM=SFNM+b1*y1(s)*(y1(Mi-s)+xal(Mi-s))*
&zzk*(1-AH)
do l=0,B-1
c      al=int(s.and.fat(l))
      al=iand(s,fat(l))
      sl=s+(fat(l)-2*al)
      SFNM=SFNM+y1(s)*b1*(y1(Mi-sl)+xal(Mi-sl))*
&zzk*AH
    enddo
do m=1,k
  if (sa(m).eq.(Mi-s)) then
    SFNM=SFNM+y1(s)*b1*xb(m)*zzk*(1-AH)
  endif
do j=0,B-1
c      sj=(sa(m).xor.fat(j))
      sj=ieor(sa(m), fat(l-1))
      if (sa(m).eq.(Mi-sj)) then
        SFNM=SFNM+y1(s)*b4*xb(m)*zzk*AH
      endif
    enddo
  enddo
  y2(s)=xd*y1(s)+SFNM
  z=randomico(AR,BR,CR)
  if (z.lt.xpn) then
    y2(s)=y2(s)+xmedd
  endif
enddo
icont=0.0
icant=0.0
do s=0,Mi
  if (y2(s).ge.0.001) icont=icont+1
enddo
do m=1,k
  if (xb2(m).lt.0.0000000001) xb2(m)=0.0

```

```

    enddo
    do s=0,Mi
    if (xa2(s).lt.0.0) xa2(s)=0.0
    enddo
    do s=0,Mi
        y2(s)=(1-y1(s))*y2(s)
        if (y2(s).lt.0.0) y2(s)=0.0
    enddo
    do s=0,Mi
        ys=ys+(y2(s)+xa2(s))
    enddo
    do m=1,k
        ys=ys+xb2(m)
    enddo
    do s=0,Mi
        des=des+y2(s)
    enddo
    des=des/(Mi+1)
    do s=0,Mi
        icant=icant+xa2(s)
    enddo
        y0=ys
    do s=0,Mi
        y1(s)=y2(s)
        xa1(s)=xa2(s)
    enddo
    do m =1,k
        xb(m)=xb2(m)
    enddo
    do m=1,k
        if (y2(sa(m)).gt.0.001) tv1(m)=tv1(m)+1
    enddo
    write(10,*)TTOT,xb2(k),icant
    write(20,"(2I6,1x,13E15.6,1x)")TTOT,icont,des
c*y2(sa(1)),y2(Mi-sa(1)),
c    *y2(sa(2)),y2(Mi-sa(2)),
c    *y2(sa(3)),y2(Mi-sa(3)),
c    *y2(sa(4)),y2(Mi-sa(4)),
c    *y2(sa(5)),y2(Mi-sa(5)),
c    *y2(sa(6)),y2(Mi-sa(6))
cwrite(30,"(2I6,1x,13E15.6,1x)")TTOT,icont,des,
c    *y2(sa(7)),y2(Mi-sa(7)),
c*y2(sa(8)),y2(Mi-sa(8)),
c    *y2(sa(9)),y2(Mi-sa(9)),
c    *y2(sa(10)),y2(Mi-sa(10))
cwrite(40,"(2I6,1x,13E15.6,1x)")TTOT,icont,des,
c    *y2(sa(11)),y2(Mi-sa(11)),
c    *y2(sa(12)),y2(Mi-sa(12)),
c    *y2(sa(13)),y2(Mi-sa(13)),
c    *y2(sa(14)),y2(Mi-sa(14)),
c*y2(sa(15)),y2(Mi-sa(15))

```

```

cwrite(50,"(2I6,1x,13E15.6,1x)") TTOT,icont,des,
c      *y2(sa(16)),y2(Mi-sa(16)),
c*y2(sa(17)),y2(Mi-sa(17)),
c*y2(sa(18)),y2(Mi-sa(18)),
c      *y2(sa(19)),y2(Mi-sa(19)),
c      *y2(sa(20)),y2(Mi-sa(20)),
c*y2(sa(21)),y2(Mi-sa(21))
      enddo
cdo s=0,Mi
cif (TTOT.eq.2000) write(52,*) s,y2(s)
cif (TTOT.eq.3000) write(53,*) s,y2(s)
cif (TTOT.eq.4000) write(54,*) s,y2(s)
cif (TTOT.eq.5000) write(55,*) s,y2(s)
cif (TTOT.eq.6000) write(56,*) s,y2(s)
cif (TTOT.eq.7000) write(57,*) s,y2(s)
cif (TTOT.eq.8000) write(58,*) s,y2(s)
cif (TTOT.eq.9000) write(59,*) s,y2(s)
cif (TTOT.eq.10000) write(60,*) s,y2(s)
cif (TTOT.eq.11000) write(61,*) s,y2(s)
cenddo
c -----
  TTOTAL(0)=0.0
  do x=1,Nag-k
    y2(x)=0.0
  enddo
    TTOTAL(k)=TTOTAL(k-1)+1000
cwrite(100,"(I5,1X,40E15.6,1X)") TTOTAL(k),(y2(sa(m)),m=1,k),
c      &(y2(x),x=1,Nag-k)
cwrite(200,"(I5,1X,40E15.6,1X)") TTOTAL(k),(y2(Mi-sa(m)),m=1,k),
c&(y2(x),x=1,Nag-k)
c -----

      enddo

c -----
c                                     FIM DO LOOP DO NAG
c -----

cif(tv1(1).gt.2000) write(10,*)bicho1,b3
cenddo
cenddo
c      do k=1,Nag
c        write(63,*) k,tv1(k)
c      enddo
cdo s=0,Mi
cwrite(62,*) s,y2(s)
cenddo
      close(10)
      close(20)
c      close(30)
cclose(40)
cclose(50)

```

```

cclose(52)
c      close(53)
c      close(54)
c      close(55)
cclose(56)
cclose(57)
cclose(58)
cclose(59)
c      close(60)
c      close(61)
cclose(62)
cclose(63)
cclose(100)
cclose(200)
end
c
c      -----
c      FUNÇÃO GERADORA DE NÚMEROS ALEATÓRIOS
c      -----
c      Funcao Randomica
c      Real Function Randomico (AR,BR,CR)
c      Integer AR,BR,CR
c      Real*8 Temp
c      AR=171*mod(AR,177) - 2*int(AR/177)           !first generator
c      If (AR.lt.0) AR=AR+30269
c      BR=172*mod(BR,176) - 35*int(BR/176)          !second generator
c      If (BR.lt.0) BR=BR + 30307
c      CR=170*mod(CR,178) - 63*int(CR/178)          !third generator
c      If (CR.lt.0) CR=CR + 30323
c      temp =AR/30269.0 + BR/30307.0 + CR/30323.0 !combine to give
function
    Randomico = temp -int(temp)                     !value
    Return
End
c
c
c
c
c
c
c
c
c
c

```



Informática Agropecuária

Ministério da
Agricultura, Pecuária
e Abastecimento



CGPE 9140